



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

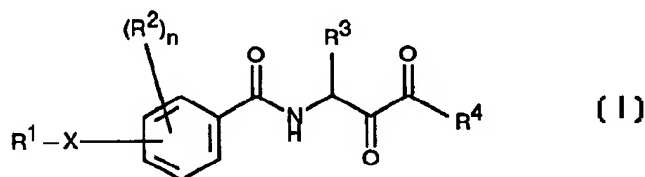
<div>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 233/87, 311/21, C07D 295/12, 295/02, 215/36, 241/42</div>	<div>A1</div>	<div>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/25883</div> <div>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Juni 1998 (18.06.98)</div>
<div>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06655</div> <div>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. November 1997 (28.11.97)</div> <div>(30) Prioritätsdaten: 196 51 316.2 11. Dezember 1996 (11.12.96) DE</div> <div>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK- TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</div> <div>(72) Erfinder; und</div> <div>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; E 7.25, D-68159 Mannheim (DE). MÖLLER, Achim [DE/DE]; Im Zaunrücken 10, D-67269 Grünstadt (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE).</div> <div>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</div>	<div>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</div> <div>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</div>	

(54) Title: KETO BENZAMIDES AS CALPAIN INHIBITORS

(54) Bezeichnung: KETO BENZAMIDE ALS CALPAIN-INHIBITOREN

(57) Abstract

The invention concerns ketobenzamides of formula (I) in which R¹, R², R³, R⁴, X and n have the meanings given in the description. The invention further concerns their preparation. The novel compounds are suitable for combating diseases.



(57) Zusammenfassung

Es werden Ketobenzamide der Formel (I), worin R¹, R², R³, R⁴, X und n die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sowie deren Herstellung beschrieben. Die neuen Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

KETOBENZAMIDE ALS CALPAIN-INHIBITOREN

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Ketobenzamide, deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

- 10 Calpaine stellen intracelluläre, proteolytische Enzyme aus der Gruppe der sogenannten Cystein-Proteasen dar und werden in vielen Zellen gefunden. Calpaine werden durch erhöhte Kalziumkonzentration aktiviert, wobei man zwischen Calpain I oder μ -Calpain, das durch μ -molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, 15 und Calpain II oder m-Calpain, das durch m-molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, unterscheidet (P.Johnson, Int.J.Biochem. 1990, 22(8), 811-22). Heute werden noch weitere Calpain-Isoenzyme postuliert (K.Suzuki et al., Biol.Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), 523-9).

20

Man vermutet, daß Calpaine in verschiedenen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehören Spaltungen von regulatorischen Proteinen wie Protein-Kinase C, Cytoskelett-Proteine wie MAP 2 und Spektrin, Muskelproteine, Proteinabbau in 25 rheumatoider Arthritis, Proteine bei der Aktivierung von Plättchen, Neuropeptid-Metabolismus, Proteine in der Mitose und weitere, die in. M.J.Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, 1659-69 und K.K.Wang et al., Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-9 aufgeführt sind.

30

Bei verschiedenen pathophysiologischen Prozessen wurden erhöhte Calpain-Spiegel gemessen, zum Beispiel: Ischämien des Herzens (z.B. Herzinfarkt), der Niere oder des Zentralnervensystems (z.B. "Stroke"), Entzündungen, Muskeldystrophien, Katarakten der Augen, 35 Verletzungen des Zentralnervensystems (z.B.Trauma), Alzheimer Krankheit usw.(siehe K.K. Wang, oben). Man vermutet einen Zusammenhang dieser Krankheiten mit erhöhten und anhaltenden intrazellulären Kalziumspiegeln. Dadurch werden Kalzium-abhängige Prozesse überaktiviert und unterliegen nicht mehr der physiologischen

- 40 schen Regelung. Dementsprechend kann eine Überaktivierung von Calpainen auch pathophysiologische Prozesse auslösen.

Daher wurde postuliert, daß Inhibitoren der Calpain-Enzyme für die Behandlung dieser Krankheiten nützlich sein können. Verschiedene Untersuchungen bestätigen dies. So haben Seung-Chyul Hong et al., Stroke 1994, 25(3), 663-9 und R.T.Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, 249-58 eine neuroprotektive Wirkung von Cal-

- pain-Inhibitoren in akuten neurodegenerativen Störungen oder Ischämien, wie sie nach Hirnschlag auftreten, gezeigt. Nach experimentellen Gehirntraumata verbesserten Calpain-Inhibitoren die Erholung der auftretenden Gedächtnisleistungsdefizite und neuro-
- 5 motrischen Störungen (K.E.Saatman et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1996, 93,3428-3433). C.L.Edelstein et al., Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1995, 92, 7662-6, fanden eine protektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren auf durch Hypoxie geschädigte Nieren. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap.Circ.J. 1995, 59(1), 40-8, konnten günstige
- 10 Effekte von Calpain-Inhibitoren nach cardialen Schädigungen aufzeigen, die durch Ischämie oder Reperfusion erzeugt wurden. Da Calpain-Inhibitoren die Freisetzung des β -AP4-Proteins hemmen, wurde eine potentielle Anwendung als Therapeutikum der Alzheimer Krankheit vorgeschlagen (J.Higaki et al., Neuron, 1995, 14,
- 15 651-59). Die Freisetzung von Interleukin-1 α wird ebenfalls durch Calpain-Inhibitoren gehemmt (N.Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), 597-601). Weiterhin wurde gefunden, daß Calpain-Inhibitoren cytotoxische Effekte an Tumorzellen zeigen (E.Shiba et al. 20th Meeting Int.Ass.Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994,
- 20 25.-28.Sept., Int.J.Oncol. 5(Suppl.), 1994, 381).

Weitere mögliche Anwendungen von Calpain-Inhibitoren sind in K.K.Wang, Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-8, aufgeführt.

- 25 Calpain-Inhibitoren sind in der Literatur bereits beschrieben worden. Überwiegend sind dies jedoch entweder irreversible oder peptidische Inhibitoren. Irreversible Inhibitoren sind in der Regel alkylierende Substanzen und haben den Nachteil, daß sie im Organismus unselektiv reagieren oder instabil sind. So zeigen
- 30 diese Inhibitoren oft unerwünschte Nebeneffekte, wie Toxizität, und sind dadurch in der Anwendung eingeschränkt oder nicht brauchbar. Zu den irreveriblen Inhibitoren kann man zum Beispiel die Epoxide E 64 (E.B.McGowan et al., Biochem.Biophys.Res.Comm. 1989, 158, 432-5), α -Halogenketone (H.Angliker et al.,
- 35 J.Med.Chem. 1992, 35, 216-20) und Disulfide (R.Matsueda et al., Chem.Lett. 1990, 191-194) zählen.

- Viele bekannte reversible Inhibitoren von Cystein-Proteasen wie Calpain stellen peptidische Aldehyde dar, insbesondere
- 40 dipeptidische und tripeptidische Aldehyde wie zum Beispiel Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S.Mehdi, Tends in Biol.Sci. 1991, 16, 150-3) und die Verbindungen aus EP 520336. Unter physiologischen Bedingungen haben peptidische Aldehyde häufig den Nachteil, daß sie auf Grund der großen Reaktivität instabil sind, schnell meta-
- 45 bolisiert werden können und zu unspezifischen Reaktionen neigen, die die Ursache von toxischen Effekten sein können (J.A.Fehrentz und B.Castro, Synthesis 1983, 676-78). Die Verwendung von pepti-

dischen Aldehyden in der Behandlung von Krankheiten ist somit nur eingeschränkt möglich oder nicht sinnvoll.

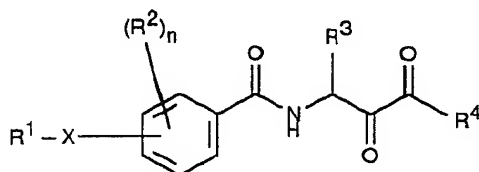
Einen Fortschritt stellt die Entdeckung dar, daß bestimmte
 5 peptidische Keton-Derivate ebenfalls Inhibitoren von Cystein-
 Proteasen und insbesondere Calpain darstellen. So sind zum Bei-
 spiel bei Serin-Proteasen Keton-Derivate als Inhibitoren bekannt,
 wobei die Keto-Gruppe von einer elektronenziehenden Gruppe wie CF_3
 aktiviert wird. Bei Cystein-Proteasen sind Derivate mit durch CF_3
 10 oder ähnlichen Gruppen aktivierte Ketone wenig oder nicht wirksam
 (M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990,33, 11-13). Überraschen-
 derweise konnten bei Calpain bisher nur Keton-Derivate, bei denen
 einerseits α -ständige Abgangsgruppen eine irreversible Hemmung
 15 Gruppe aktiviert, als wirksame Inhibitoren gefunden werden (siehe
 M.R.Angelastro et al., siehe oben; WO 92/11850; WO 92,12140; WO
 94/00095 und WO 95/00535). Jedoch sind von diesen Ketoamiden und
 Ketoestern bisher nur peptidische Derivate als wirksam beschrie-
 ben worden (Zhao Zhao Li et al., J.Med.Chem. 1993, 36, 3472-80;
 20 S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29 und siehe
 oben M.R.Angelastro et al.).

Weiter sind Ketobenzamide aus der Literatur bekannt. So wurde der
 Ketoester $\text{PhCO-Abu-COOCH}_2\text{CH}_3$ in WO 91/09801, WO 94/00095 und
 25 92/11850 beschrieben. Das analoge Phenyl-Derivat $\text{Ph-CONH-CH(CH}_2\text{Ph)-CO-COOCH}_3$ wurde in M.R.Angelastro et al.,
 J.Med.Chem. 1990,33, 11-13 als jedoch nur schwacher Calpain-
 Inhibitor gefunden. Dieses Derivat ist auch in J.P.Burkhardt,
 Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36 beschrieben. Die Bedeutung der
 30 substituierten Benzamide ist jedoch bisher nie untersucht worden.

Es wurden nun substituierte nicht-peptidische Ketobenzamid-
 Derivate mit einer verbesserten Wirkung gefunden.

35 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Ketobenzamide der For-
 mel I

40

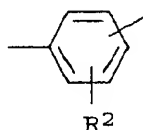


45

und deren tautomere und isomere Formen sowie gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

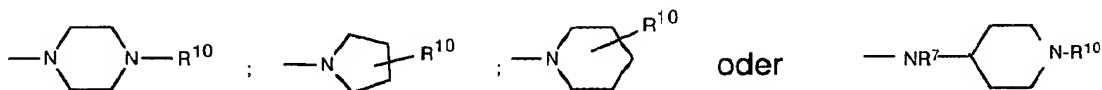
- 5 R¹ Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazyl, Pyridazyl, Chinazolyl, Chinoxalyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzofuryl, Benzimidazolyl, Furanyl, Indolyl, Isochinolin, Tetrahydroisochinolin oder Tetrahydrochinolin, wobei die aromatischen und heteroaromatischen Ringe noch durch ein, zwei oder
10 drei Reste R⁵ substituiert sein können,
- R² Chlor, Brom, Fluor, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkyl-Phenyl, C₂-C₆-Alkenyl-Phenyl, C₂-C₆-Alkynyl-Phenyl, Phenyl, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHCO-Naphthyl,
15 H₂N-SO₂-C₁₋₄-Alkyl-, COOH, -COO-C₁₋₄-Alkyl, -CONH-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, NO₂, oder NH₂,
- R³ C₁-C₆-Alkyl, das noch einen Phenyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl, Indolyl-, Pyridyl-
20 oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit ein oder zwei Resten R⁵ substituiert sein kann,
- X eine Bindung, -(CH₂)_m -, -(CH₂)_m -O-(CH₂)_o -,
25 -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m -, -(CH₂)_n-SO-(CH₂)_m -, -(CH₂)_n-SO₂-(CH₂)_m -, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-CH=CH-, CO-(CH₂)_m -, -(CH₂)_m-NHCO-(CH₂)_o -, -(CH₂)_m-CONH-(CH₂)_o -, -(CH₂)_m-NHSO₂-(CH₂)_o -, -NH-CO-CH=CH-, -CH=CH-CO-NH-, -(CH₂)_m-SO₂NH-(CH₂)_o - oder

30



35 R⁴ OR⁶, NR⁷R⁸,

40



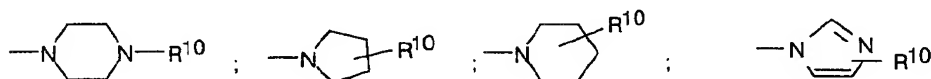
45 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -O-C₁-C₄-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl oder -SO₂-Phenyl,

R⁶ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl, das durch einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch durch einen oder zwei Reste R⁹ substituiert sein kann,

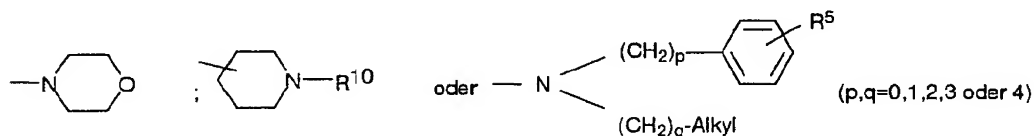
5 R⁷ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,

R⁸ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl, das noch durch einem Phenylring, der einen oder zwei Reste R⁹ tragen kann, oder einen der Reste

10



15



substituiert sein kann,

20

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -O-C₁-C₄-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl oder -SO₂-Phenyl,

25

R¹⁰ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl, das durch einen Phenylring substituiert kann, der noch durch einen oder zwei Reste R⁹ substituiert sein kann,

30 n die Zahl 0, 1 oder 2,

m die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 und

o die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4.

35

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

R² Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Fluor oder Chlor,

40 R³ -CH₂-Phenyl, -CH₂-Cyclohexyl, n-Butanyl oder n-Pentanyl, die jeweils durch einen Rest R⁵ substituiert sein können,

R⁴ -NR⁸ bedeuten und

45 R¹, X und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate oder als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt. Die enantiomeren Verbindungen können ebenfalls durch Einsatz von kommerziell erhältlichen Verbindungen, zum Beispiel optisch aktiven Aminosäuren wie Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin, hergestellt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen, beispielweise solche, bei denen die Ketogruppe der Formel I als Enol-Tautomer vorliegt.

Ein Teil der neuen Verbindungen I kann eine basische oder saure Gruppe enthalten. In diesen Fällen können die Verbindungen I in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze vorliegen, die sich durch Umsatz der Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen.

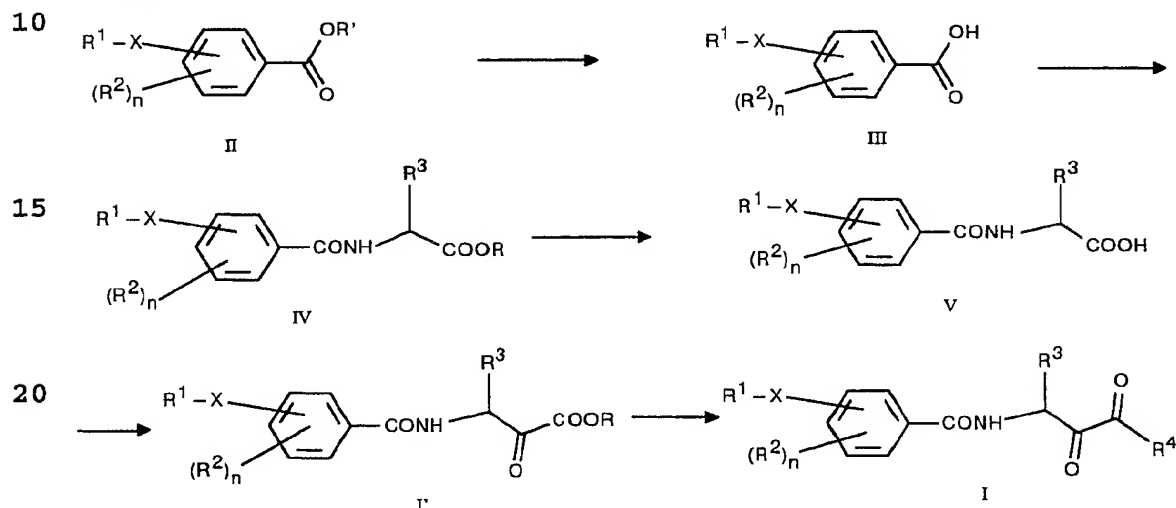
Geeignete Säuren zur Salzbildung mit erfindungsgemäßen Verbindungen I, die eine basische Gruppe enthalten, sind zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Malonsäure und Schwefelsäure. Geeignete Basen sind zum Beispiel Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Triethylamin, α,α,α -Tris-(hydroxymethyl)methylamin und andere Amine.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Ketobenzamide I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die in den Syntheschemata 1 und 2 skizziert sind.

Die Karbonsäureester II werden mit Säuren oder Basen wie Salzsäure, Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in wäßrigen Medium oder in Gemischen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln wie Alkoholen oder Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen, wie 25-100°C, in die Säuren III überführt. Die Säuren III werden mit einem α -Aminosäure-Derivat verknüpft, wobei man übliche Bedingungen benutzt, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V, und C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Ch.9 aufgelistet sind.

Die Carbonsäure III wird in ein "aktiviertes" Säure-Derivat R^1-L , wobei L eine Abgangsgruppe wie Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol darstellt, umgewandelt und durch Umsatz mit einem Aminosäure-Derivat H_2N-CHR^3-COOR in das Derivat IV überführt. Diese Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis $+25^\circ C$.

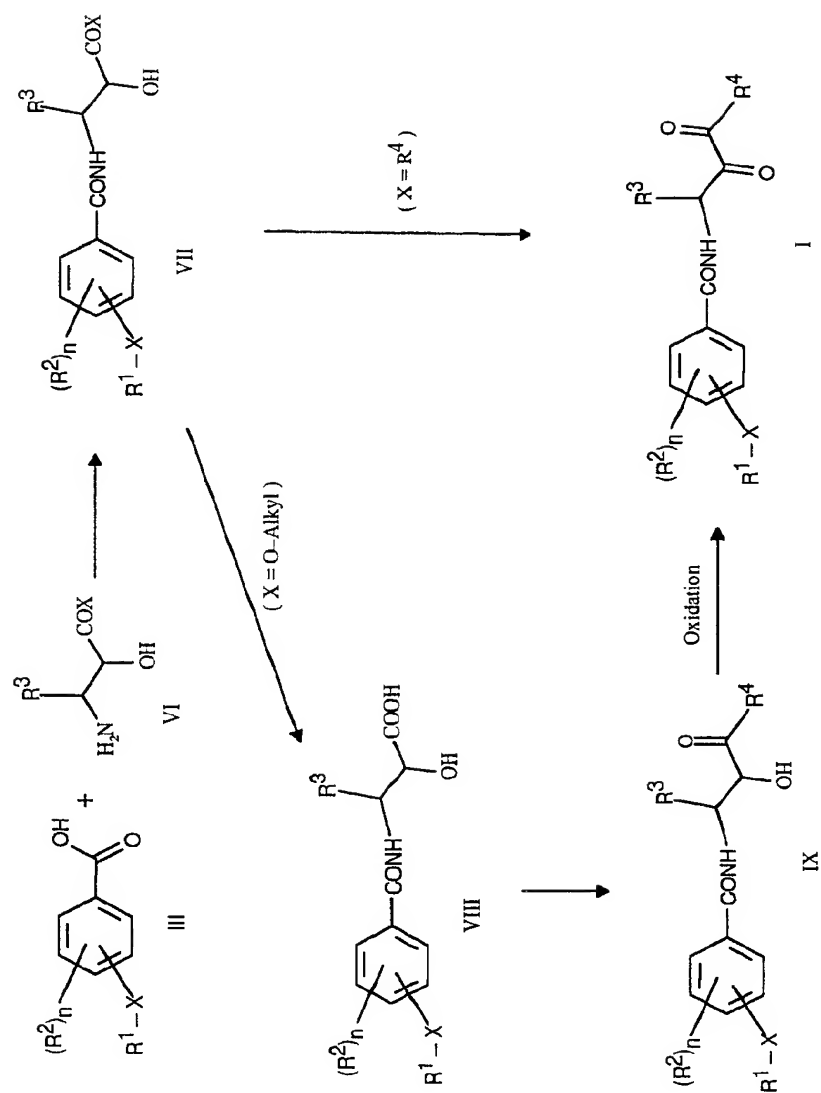
Schema 1



Die Derivate IV, die in der Regel Ester darstellen, werden analog der oben beschriebenen Hydrolyse in die Ketocarbonsäuren V überführt. In einer Dakin-West analogen Reaktion werden die Ketoester I' hergestellt, wobei nach einer Methode von Zhao Zhao Li et al.. J. Med. Chem., 1993, 36, 3472-80 gearbeitet wird. Dabei wird eine Karbonsäure wie V bei erhöhter Temperatur ($50-100^\circ C$) in Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, mit Oxalsäuremonoesterchlorid umgesetzt und anschließend das so erhaltene Produkt mit Basen wie Natriumethanolat in Ethanol bei Temperaturen von $25-80^\circ C$ zum erfindungsgemäßen Ketoester I' umgesetzt. Die Ketoester I' können, wie oben beschrieben, zum Beispiel zu den erfindungsgemäßen Ketocarbonsäuren hydrolysiert werden.

Die Umsetzung zu Ketobenzamiden I' erfolgt ebenfalls analog der Methode von Zhao Zhao Li et al. (siehe oben). Die Ketogruppe in I' wird durch Zugabe von 1,2-Ethandithiol unter Lewisäure-Katalyse, zum Beispiel mit Bortrifluoridetherat, in inerten Lösungsmitteln, wie Methylenchlorid, bei Raumtemperatur geschützt, wobei ein Dithian anfällt. Diese Derivate werden mit Aminen R^4-H in polaren Lösungsmitteln, wie Alkoholen, bei Temperaturen von $0-80^\circ C$ umgesetzt, wobei die Ketoamide I (z.B. $R^4 = NR^7R^8$) anfallen.

Schema II



Eine alternative Methode ist im Schema 2 dargestellt. Die Ketokarbonsäuren III werden mit Aminohydroxykarbonsäure-Derivaten IV (Herstellung von IV siehe S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 5 37,2918-29) unter üblichen Peptid-Kupplungs-Methoden (siehe oben, Houben-Weyl) umgesetzt, wobei Amide VII anfallen. Diese Alkohol-Derivate VII können zu den erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic 10 Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen, bevorzugt mit Dimethylsulfoxid/Pyridin-Schwefeltrioxid in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls unter Zusatz von Dimethylsulfoxid, bei Raumtemperatur oder Temperaturen von -50 15 bis 25°C, (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) oder Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben), benutzen.

Wenn die Verbindungen VII α -Hydroxyester darstellen ($X = O\text{-Alkyl}$), können diese zu Karbonsäuren VIII hydrolysiert werden, wobei analog 20 zu den obigen Methoden gearbeitet wird, bevorzugt aber mit Lithiumhydroxid in Wasser/Tetrahydrofuran-Gemischen bei Raumtemperatur. Die Herstellung von anderen Estern oder Amiden X erfolgt durch Umsetzung mit Alkoholen oder Aminen unter bereits beschriebenen Kupplungsbedingungen. Das Alkohol-Derivat X kann erneut zu 25 erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden.

Die Synthese der Karbonsäureester II ist teilweise bereits beschrieben worden oder entsprechend üblichen chemischen Methoden durchführbar.

30 Verbindungen, bei denen X eine Bindung darstellt, werden durch übliche aromatische Kupplung, zum Beispiel die Suzuki-Kupplung mit Borsäure-Derivaten und Halogeniden unter Palladiumkatalyse oder die kupferkatalytische Kupplung von aromatischen 35 Halogeniden, hergestellt. Die Alkyl-überbrückten Reste ($X = -(CH_2)_m-$) können durch Reduktion der analogen Ketone oder durch Alkylierung der Organolithium-, z.B. ortho-Phenylloxazolidine, oder anderer Organometall-Verbindungen hergestellt werden (vgl. I.M.Dordor, et al., J.Chem.Soc. Perkin Trans. I, 1984, 1247-52).

40 Ether-überbrückte Derivate werden durch Alkylierung der entsprechenden Alkohole oder Phenole mit Halogeniden hergestellt.

Die Sulfoxide und Sulfone sind durch Oxidation der entsprechenden 45 Thioether zugänglich.

Alken- und Alkin- überbrückte Verbindungen werden zum Beispiel mit Hilfe der Heck-Reaktion aus aromatischen Halogeniden und entsprechenden Alkenen und Alkinen hergestellt (vgl. I.Sakamoto et al., Chem.Pharm.Bull., 1986, 34, 2754-59).

5

Die Chalkone entstehen durch Kondensation aus Acetophenonen mit Aldehyden und können gegebenenfalls durch Hydrierung in die analogen Alkyl-Derivate überführt werden.

10 Amide und Sulfonamide werden analog den oben beschriebenen Methoden aus den Aminen und Säure-Derivaten hergestellt.

Die erfindungsgemäßen Ketobenzamide I stellen Inhibitoren von Cystein-Proteasen dar, insbesondere von Cystein-Proteasen wie die

15 Calpaine I und die II und Cathepsine B bzw. L.

Die inhibitorische Wirkung der Ketobenzamide I wurde mit in der Literatur üblichen Enzymtests ermittelt, wobei als Wirkmaßstab eine Konzentration des Inhibitors ermittelt wurde, bei der 50%

20 der Enzymaktivität gehemmt wird. Die Benzamide I wurden in dieser Weise auf ihre Hemmwirkung von Calpain I, Calpain II und Cathepsin B gemessen.

Cathepsin B-Test

25

Die Cathepsin B-Hemmung wurde analog einer Methode von S.Hasnain et al., J.Biol.Chem. 1993, 268, 235-40 bestimmt.

Zu 88µL Cathepsin B (Cathepsin B aus menschlicher Leber (Calbiochem), verdünnt auf 5 Units in 500µM Puffer) werden 2µL einer Inhibitor-Lösung, hergestellt aus Inhibitor und DMSO (Endkonzentrationen: 100µM bis 0,01µM) gegeben. Dieser Ansatz wird 60 Minuten bei Raumtemperatur (25°C) vorinkubiert und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 10µL 10mM Z-Arg-Arg-pNA (in Puffer mit

30 10% DMSO) gestartet. Die Reaktion wird 30 Minuten bei 405nm im Mikrotiterplattenreader verfolgt. Aus den maximalen Steigungen werden anschließend die IC₅₀'s bestimmt.

Calpain I und II Test

40

Die Testung der inhibitorischen Eigenschaften von Calpain-Inhibitoren erfolgt in Puffer mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,5; 0,1 M NaCl; 1 mM Dithiotreitol; 0,11 mM CaCl₂, wobei das fluorogene Calpain-substrat Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM gelöst in DMSO, Bachem/Schweiz)

45 verwendet wird (Sasaki et al. J. Biol. Chem. 1984, Vol. 259, 12489-12494). Humanes µ-Calpain wird aus Erythrozyten in Anlehnung an die Methoden von Croall und DeMartino (BBA 1984, Vol. 788,

348-355) und Graybill et al. (Bioorg. & Med. Lett. 1995, Vol. 5, 387-392) isoliert. Nach mehreren chromatographischen Schritten (DEAE-Sepharose, Phenyl-Sepharose, Superdex 200 und Blue-Sepharose) erhält man das Enzym mit einer Reinheit < 95 %, beurteilt
5 nach SDS-PAGE, Western Blot Analyse und N-terminaler Sequenzierung. Die Fluoreszenz des Spaltproduktes 7-Amino-4-methylcoumarin (AMC) wird in einem Spex-Fluorolog Fluorimeter bei $\lambda_{\text{ex}} = 380 \text{ nm}$ und $\lambda_{\text{em}} = 460 \text{ nm}$ verfolgt. In einem Meßbereich von 60 min ist die Spaltung des Substrats linear und die autokatalytische Aktivität von Calpain gering, wenn die Versuche bei Temperaturen von 12°C durchgeführt werden (siehe Chatterjee et
10 al. 1996, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol 6, 1619-1622). Die Inhibitoren und das Calpainsubstrat werden in den Versuchsansatz als DMSO-Lösungen gegeben, wobei DMSO in der Endkonzentration 2 %
15 nicht überschreiten soll.

In einem typischen Versuchsansatz werden 10 µl Substrat (250 µM final) und anschließend 10 µl an µ-Calpain (2 µg/ml final, d.h. 18 nM) in eine 1 ml Küvette gegeben, die Puffer enthält. Die
20 Calpain-vermittelte Spaltung des Substrats wird für 15 bis 20 min gemessen. Anschließend erfolgt die Zugabe von 10 µl Inhibitor (50 oder 100 µM Lösung DMSO) und die Messung der Inhibition der Spaltung für weitere 40 min. K_i -Werte werden nach der üblichen Gleichung für reversible Hemmung bestimmt, d.h. $K_i = I(v_0/v_i) - I$; wobei
25 I = Inhibitorkonzentration, v_0 = Anfangsgeschwindigkeit vor Zugabe des Inhibitors; v_i = Reaktionsgeschwindigkeit im Gleichgewicht bedeutet.

Für das (S)-N(1-Ethoxycarbonyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-phenyl-benzamid (Beispiel 24) wurde eine K_i von < 10 µM ermittelt. Damit ist dieses Derivat deutlich wirksamer als das sehr nahe verwandte N(1-Ethoxycarbonyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid (aus M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990, 33, 11-13).
30

35 Calpain ist eine intrazelluläre Cysteinprotease. Calpain-Inhibitoren müssen die Zellmembran passieren, um den Abbau von intrazellulären Proteinen durch Calpain zu verhindern. Einige bekannte Calpain-Inhibitoren, wie zum Beispiel E 64 und Leupeptin, überwinden die Zellmembranen nur schlecht und zeigen dementsprechend, obwohl sie gute Calpain-Inhibitoren darstellen, nur
40 schlechte Wirkung an Zellen. Ziel ist es, Verbindungen mit besserer Membrangängigkeit zu finden. Als Nachweis der Membrangängigkeit von Calpain-Inhibitoren wurden humane Plättchen verwendet.

45 Calpain-vermittelter Abbau der Tyrosinkinase pp60src in Plättchen

Nach der Aktivierung von Plättchen wurde die Tyrosinkinase pp60src durch Calpain gespalten. Dies wurde von Oda et al. in J. Biol. Chem., 1993, Vol 268, 12603-12608 eingehend untersucht. Hierbei wurde gezeigt, daß die Spaltung von pp60src durch Calpep-
5 tin, einen Inhibitor für Calpain, verhindert werden kann. In Anlehnung an diese Publikation wurde die zelluläre Effektivität der neuen Substanzen getestet. Frisches humanes, mit Zitrat versetztes Blut wurde 15 min bei 200 g zentrifugiert. Das Plättchen-reiche Plasma wurde gepoolt und mit Plättchenpuffer 1:1 verdünnt
10 (Plättchenpuffer: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl₂ x 6 H₂O, 0,24 mM NaH₂PO₄ x H₂O, 12 mM NaHCO₃, 5,6 mM Glukose, 1 mM EDTA, pH 7,4). Nach einem Zentrifugations- und Waschschrift mit Plättchenpuffer wurden die Plättchen auf 10⁷ Zellen/ml eingestellt. Die Isolierung der humanen Plättchen erfolgte bei RT.

15 Im Testansatz wurden isolierte Plättchen (2 x 10⁶) mit unterschiedlichen Konzentrationen an Inhibitoren (gelöst in DMSO) 5 min bei 37°C vorinkubiert. Anschließend erfolgte die Aktivierung der Plättchen mit 1 µM Ionophor A23187 und 5 mM CaCl₂. Nach 5 min
20 Inkubation wurden die Plättchen kurz bei 13000 rpm zentrifugiert und das Pellet in SDS-Probenpuffer aufgenommen (SDS-Probenpuffer: 20 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,5 mM PMSF, 5 µg/ml Leupeptin, 10 µM Pepstatin, 10 % Glycerin und 1 % SDS). Die Proteine wurden in einem 12 %igen Gel aufgetrennt und pp60src
25 und dessen 52-kDa und 47-kDa Spaltprodukte durch Western-Blotting identifiziert. Der verwendete polyklonale Kaninchen-Antikörper Anti-Cys-src (pp60^{c-src}) war von der Firma Biomol Feinchemikalien (Hamburg) erworben worden. Dieser primäre Antikörper wurde mit einem HRP-gekoppelten zweiten Antikörper aus der Ziege
30 (Boehringer Mannheim, FRG) nachgewiesen. Die Durchführung des Western-Blotting erfolgte nach bekannten Methoden.

Die Quantifizierung der Spaltung von pp60src erfolgte densitometrisch, wobei als Kontrollen nicht-aktivierte (Kontrolle 1:
35 keine Spaltung) und mit Ionophor- und Kalzium-behandelte Plättchen (Kontrolle 2: entspricht 100 % Spaltung) verwendet wurden. Der ED₅₀-Wert entspricht der Konzentration an Inhibitor bei der die Intensität der Farbreaktion der 60-kDa Bande dem Wert
Intensität der Kontrolle 1 plus Kontrolle 2 geteilt durch 2 ent-
40 spricht.

Glutamat induzierter Zelltod an corticalen Neuronen

Der Test wurde, wie bei Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. and
45 Kriegstein A. R., "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture". J. Neurosci. 1989,7, 357-368, durchgeführt.

Aus 15 Tage alten Mäuseembryos werden die Cortexhälften präpariert und die Einzelzellen enzymatisch (Trypsin) gewonnen. Diese Zellen (Glia und corticale Neuronen) werden in 24 Well-Platten ausgesät. Nach drei Tagen (Laminin beschichteten Platten) oder
5 sieben Tagen (Ornithin beschichteten Platten) wird mit FDU (5-Fluor-2-desoxyuridine) die Mitosebehandlung durchgeführt. 15 Tage nach der Zellpräparation wird durch Zugabe von Glutamat (15 Minuten) der Zelltod ausgelöst. Nach der Glutamatentfernung werden die Calpaininhibitoren zugegeben. 24 Stunden später wird
10 durch die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Zellkulturüberstand die Zellschädigung ermittelt.

Man postuliert, daß Calpain auch eine Rolle im apoptotischen Zelltod spielt (M.K.T.Squier et al. J.Cell.Physiol. 1994, 159, 229-237; T.Patel et al. Faseb Journal 1996, 590, 587-597). Deshalb wurde in einem weiteren Modell in einer humanen Zelllinie der Zelltod mit Kalzium in Gegenwart eines Kalziumionophors ausgelöst. Calpain-Inhibitoren müssen in die Zelle gelangen und dort Calpain hemmen, um den ausgelösten Zelltod zu verhindern.

20

Kalzium-vermittelter Zelltod in NT2 Zellen

In der humanen Zelllinie NT2 läßt sich durch Kalzium in Gegenwart des Ionophors A 23187 der Zelltod auslösen. 10^5 Zellen/well werden
25 in Mikrotiterplatten 20 Stunden vor dem Versuch ausplattiert. Nach diesem Zeitraum werden die Zellen mit verschiedenen Konzentrationen an Inhibitoren in Gegenwart von $2,5 \mu\text{M}$ Ionophor und 5 mM Kalzium inkubiert. Dem Reaktionsansatz werden nach 5 Stunden 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim) hinzugegeben. Die optische Dichte wird ungefähr 17 Stunden später,
30 entsprechend den Angaben des Herstellers, in dem EASY READER EAR 400 der Firma SLT bestimmt. Die optische Dichte, bei der die Hälfte der Zellen abgestorben sind, errechnet sich aus den beiden Messungen ohne Inhibitoren, die in Abwesenheit und Gegenwart von
35 Ionophor inkubiert wurden. Die Konzentration des Inhibitors, die diese halb-maximale optische Dichte erreicht, stellt den IC_{50} -Wert dar.

Bei einer Reihe von neurologischen Krankheiten oder psychischen
40 Störungen tritt erhöhte Glutamat-Aktivität auf, die zu Zuständen von Übererregungen oder toxischen Effekten im zentralen Nervensystem (ZNS) führt.

Substanzen, die die durch Glutamat vermittelten Effekte hemmen,
45 können somit zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden. Glutamat-Antagonisten, dazu gehören insbesondere auch NMDA-Antagonisten bzw. deren Modulatoren und die AMPA-Antagonisten, eignen

sich zur therapeutischen Anwendung als Mittel gegen neurodegenerative Krankheiten (Chorea Huntington und Parkinsonsche Krankheiten), neurotoxische Störungen nach Hypoxie, Anoxie oder Ischämie, wie sie nach "Stroke" auftreten, oder auch als Anti-
5 epileptika, Antidepressiva und Anxiolytika (vgl. Arzneim. Forschung 1990, 40, 511 - 514; TIPS, 1990, 11, 334 - 338 und Drugs of the Future 1989, 14 (11), 1059 - 1071).

Durch intrazerebrale Applikation von exzitatorischen Aminosäuren
10 (= EAA = Excitatory Amino Acids) wird eine so massive Über-
erregung induziert, daß diese in kurzer Zeit zu Krämpfen und zum
Tod der Tiere führt. Durch systemische - z.B. intraperitoneale -
Gabe von zentral-wirksamen EAA-Antagonisten lassen sich diese
Symptome hemmen. Da die exzessive Aktivierung von EAA-Rezeptoren
15 des Zentralnervensystems in der Pathogenese verschiedener neuro-
logischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielt, kann aus dem
nachgewiesenen EAA-Antagonismus in vivo auf die therapeutische
Verwendbarkeit der Substanzen gegen derartige ZNS-Erkrankungen
geschlossen werden. Hierzu zählen u.a. fokale und globale Ischä-
20 mien, Trauma, Epilepsien sowie verschiedene neurodegenerative Er-
krankungen, wie Chorea Huntington, Parkinson Krankheit u.a.

Es wurde bereits gezeigt, daß auch Calpain-Inhibitoren in Zell-
kulturen protektive Wirkung gegen den durch EAA ausgelösten
25 Zelltod zeigen (H. Cauer et al., Brain Research 1993, 607,
354-356; Yu Cheg und A.Y. Sun, Neurochem. Res. 1994, 19,
1557-1564). Die in dieser Anmeldung enthaltenen Calpain-
Inhibitoren sind überraschenderweise sogar gegen die durch EAA
(z.B. NMDA oder AMPA) ausgelösten Krämpfe wirksam und zeigen da-
30 mit auf eine therapeutische Verwendung in den oben genannten ZNS-
Erkrankungen hin.

Die Ketobenzamide I stellen Inhibitoren von Cystein-Derivaten wie
Calpain I bzw. II und Cathepsin B bzw. L dar und können somit zur
35 Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität
der Calpain-Enzyme oder Cathepsin-Enzyme verbunden sind, dienen.
Sie eignen sich daher zur Behandlung von neurodegenerativen
Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma, Subarachnoidal-Blutungen
und Stroke auftreten und zu denen insbesondere Hirnschlag und
40 Schädeltrauma zählen, und von neurodegenerativen Krankheiten wie
multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit und Huntington
Krankheit und weiterhin zur Behandlung von Schädigungen des Her-
zens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach
renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien,
45 Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen
entstehen, coronaren Vasospasmen, cerebralen Vasospasmen, Kata-
rakten der Augen, Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie.

Zudem können die Benzamide I zur Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasen nützlich sein und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Interleukin-1-Spiegel auftritt, wie bei Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, dienen.

- 5 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

- 10 Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

- 15 Bei der inneren Anwendung werden die Präperationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

20

- Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, 25 wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolestearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, 30 Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

- Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleit- 35 mittel enthalten sein.

- Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem 40 jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

- 45 Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch.

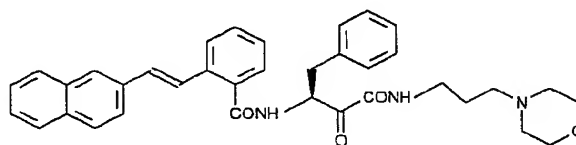
So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

5 Beispiele

Beispiel 1

(S)-2-(E-2-(Naphth-2-yl)-ethen-1-yl)-N(1-(N(3-morpholino-1-yl-pro-
10 pan-1-yl)carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

15



a) 2-(2-(E-Naphth-2-yl)-ethen-1-yl)-benzoesäureethylester
20

29.7g (0.13Mol) 2-Vinylnaphthalin, 25g (0.16Mol) 2-Brombenzoesäureethylester, 22.5ml (0.16Mol) Triethylamin, 0.54g Palladiumdiacetat und 1.44g Triphenylphosphin wurden in 200ml Acetonitril für 20 h auf 100°C erhitzt. Danach wurde alles
25 auf Wasser gegossen und mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Ausbeute: 34g (71%).

30 b) 2-(E-2-(Naphth-2-yl)-ethen-1-yl)-benzoesäure

34g (112.5mMol) des Zwischenproduktes 1a wurden in 200ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 9.5g (168,7mMol) 80%igem Kaliumhydroxid, gelöst in 150ml Wasser, versetzt. Alles wurde 10h
35 unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Salzsäure acidifiziert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde noch mit wenig Essigester behandelt und abge-
40 saugt. Ausbeute 23.8g (78%).

c) (S)-O(tert.-Butyl)-N(1-(N(3-morpholino-1-yl-propan-1-yl)carbamoyl-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)-carbam

45 Zu 2.95g (10mMol) O(tert.-Butyl)-2-(S)-N(1-carboxy-2-hydroxy-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)-carbam (S.L. Harbeson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29) und 1.4g (10mMol)

- 5 N-(3-Aminopropan-1-yl)morpholin in 50ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden bei -5°C nacheinander 1.6g (10mMol) Cyanphosphorsäurediethylester und 1.0g (10mMol) Triethylamin zugegeben. Alles wurde 1h bei -5°C und danach 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde alles auf Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit wäßriger Zitronensäure-Lösung extrahiert. Diese wäßrige Phase wurde danach mit verdünnter Natronlauge alkalisiert und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei man 2.3g (55%) Produkt erhielt.
- 10
- d) 3(S)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-N(-3-morpholin-1-yl-propan-1-yl)-buttersäureamid
- 15
- 2.1g (5mMol) des Zwischenproduktes 1c wurden in 60ml Methylenchlorid gelöst und mit 60ml Trifluoressigsäure versetzt. Es wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Ansatz im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Methylenchlorid/Ether umgefällt. Man erhielt 2.4g Rohprodukt.
- 20
- e) 2-(S)-2(E-2-(Naphth-2-yl)-ethen-1-yl)-N(1-(N(3-morpholino-1-yl-propan-1-yl)carbamoyl)-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid
- 25
- Zu 2.4g (4mMol) des Zwischenproduktes 1d und 1.1g (4mMol) des Zwischenproduktes 1b in 30ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden bei -5°C nacheinander 0.65g (4mMol) Cyanphosphorsäurediethylester und 0.8g (8mMol) Triethylamin gegeben. Anschließend wurde alles 1h bei -5°C und weitere 16h bei Raumtemperatur gerührt. Danach gab man 200ml Wasser zu und extrahierte mit Diethylether. Die wäßrige Phase wurde mit verdünnter Natronlauge neutralisiert und danach mit Essigsäureethylester extrahiert. Diese organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Ausbeute: 0.8g (35%).
- 30
- 35
- f) 2-(S)-2(E-2-(Naphth-2-yl)-ethen-1-yl)-N(1-(N(3-morpholino-1-yl-propan-1-yl)carbamoyl)-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid
- 40
- Zu 0.46g (0.8mMol) des Zwischenproduktes 1e und 0.3g (3.2mMol) Triethylamin in 8ml Dimethylsulfoxid wurden bei Raumtemperatur 0.38g (2.4mMol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex, gelöst in 4 ml Dimethylsulfoxid, gegeben. Alles wurde 16h gerührt. Danach wurde der Ansatz zuerst mit Wasser verdünnt und danach mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt.
- 45

18

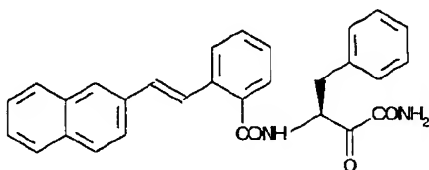
Der Rückstand wurde mit Ether behandelt, wobei 0.3g (65%) Produkt anfielen.

1H-NMR (CDCl₃): δ = 1.7(2H), 2.4(6H), 3.2(1H), 3.5(3H),
5 3.7(4H), 5.8(1H), 6.5(1H), 7.0-8.0(19H) und 8.8(1H) ppm.

Beispiel 2

(S)-2(E-2-Naphth-2-yl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-
10 propan-2-yl)-benzamid

15



a) 2(S)-O(tert.-Butyl)-N(1-carbamoyl-3-phenyl-pro-
pan-1-ol-2-yl)-carbamate

217.7g (60mmol) O(tert.-Butyl)-2(S)-N(1-carboxy-2-hydroxy-
3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)-carbamate (S.L. Harbeson et al.,
J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29) wurden analog Beispiel 1c mit
25 ethanolischer Ammoniak-Lösung umgesetzt. Ausbeute: 13.5g
(76%).

b) 3-(S)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-buttersäureamid
30 13.4g (45.5mmol) der Zwischenverbindung 2a wurden analog Bei-
spiel 1d umgesetzt. Man erhielt 12.3g (88%) Produkt.

c) 2-(S)-2(E-2-(Naphth-2-yl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-hydroxy
-3-phenyl-prop-2-yl)-benzamid

35 Zu 1.65g (6mmol) der Zwischenverbindung 2b und 0.81g (6mmol)
1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) in 10ml wasserfreiem Dimethyl-
formamid wurden bei -5°C nacheinander 1.26g (6.6mmol)
N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimidhydrochlorid
40 (EDC), 1.85g (6mmol) der Zwischenverbindung 1b und 1.2g
(12mmol) N-Methylmorpholin zugegeben. Danach wurde alles 1h
bei -5°C und noch weitere 16h bei Raumtemperatur gerührt. An-
schließend gab man Wasser hinzu und saugte den Niederschlag
ab. Ausbeute: 1.3g (48%) Produkt.

45

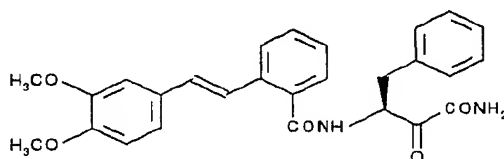
- d) (S)-2-(2-(Naphth-2-yl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

0.45g (1mMol) der Zwischenverbindung 2c wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.28g (62%).
MS : m/e = 458 (M⁺).

Beispiel 3

- 10 2-(S)-2-(E-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

15



- 20 a) 2-(E-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethen-1-yl)-benzoesäureethylester

5g (30.5mMol) 3,4-Dimethoxystyrol wurden analog Beispiel 1a mit 2-Brombenzoesäureethylester in Dimethylformamid bei 120°C umgesetzt. Man erhielt 7.2g (94%) Produkt.

25

- b) 2-(E-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethen-1-yl)-benzoesäure

7g (22mMol) des Zwischenproduktes 3a wurden analog Beispiel 1b mit 4M Natronlauge verseift. Ausbeute: 6.2g (98%).

30

- c) 2-(S)-2-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

1.7g (6mMol) der Zwischenverbindung 2b wurden analog Beispiel 2c mit der Verbindung 3b umgesetzt. Ausbeute: 2.1g (76%).

35

- d) 2-(S)-2-(E-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

40

0.45g (1mMol) der Zwischenverbindung 3c wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Man erhielt 0.28g (62%) Produkt.
MS: m/e = 479 (M⁺).

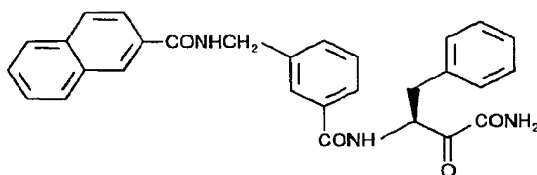
45

Beispiel 4

(S)-4-(2-Naphthylamido)methyl-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

5

10



a) 4-(2-Naphthylamido)methyl-benzoesäure

15

Zu 10g (66.2mMol) 4-Aminomethyl-benzoesäure in 150ml Pyridin wurden bei 10°C 12.6g (66.2mMol) 2-Naphthoesäurechlorid, gelöst in 150ml Tetrahydrofuran, getropft. Alles wurde anschließend 16h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde dann im Vakuum eingeeengt und der anfallende Rückstand chromatographisch (Fließmittel: Methylenchlorid/Methanol = 10/1) gereinigt, wobei 11.3g (56%) Produkt anfielen.

20

b) 4-(2-Naphthylamido)methyl-N(-3(S)-1-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

25

1.2g (4mMol) des Zwischenproduktes 4a wurden analog Beispiel 2c mit 3(S)-3-Amino-2-hydroxy-3-phenyl-buttersäureamid 2b umgesetzt, wobei 1.7g (88%) Produkt anfielen.

30

c) (S)-4-(2-Naphthylamido)methyl-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

35

0.48g (1mMol) der Zwischenverbindung 4b wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.31g (65%).

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.9(1H), 3.2(1H), 4.5(2H), 5.2(1H), 7.0-8.0(16H), 8.2(1H), 8.7(1H) und 9.1(2H) ppm.

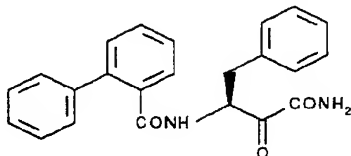
40

45

Beispiel 5

(S)-2-Phenyl-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

5



10

a) 2-Phenyl-N(-3(S)-1-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

15 0.8g (4mMol) Biphenyl-2-carbonsäure und 1.2g (4mMol) der Zwischenverbindung 2b wurden analog Beispiel 2c umgesetzt. Ausbeute: 1.2g (80%).

b) (S)-2-Phenyl-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid
20

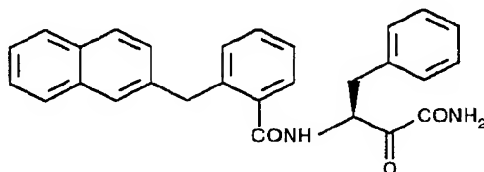
0.75g(2mMol) der Zwischenverbindung 5a wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.35g (47%).

25 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.8(1H), 3.1(1H), 5.2(1H), 7.0-7.5(14H), 7.9(1H), 8.1(1H) und 8.9(1H) ppm.

Beispiel 6

30 (S)-2(Naphth-2-ylmethyl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

35



40 a) 4,4-Dimethyl-2-(2-(naphth-2-yl-hydroxymethyl)phenyl)-2-oxazolin

Zu 25g (0.14Mol) 4,4-Dimethyl-2-phenyl-2-oxazolin und 0.1g Triphenylmethan in 400ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden bei -78°C langsam 104ml einer 1.6M Butyllithium-Lösung zuge-
45 tropft. Alles wurde für 1h gerührt. Danach ließ man auf -30° erwärmen und tropfte eine Lösung aus 20.3g (0.13Mol) 2-Naph-

thaldehyd, gelöst in 200ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, zu. Es wurde noch 1h bei -20 bis -30°C gerührt. Anschließend ließ man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in
5 Eiswasser gegeben, das anschließend mit Ether extrahiert wurde. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Fließmittel: n-Heptan/Aceton = 40/3). Ausbeute: 25.3g (54%).

10 b) 3-Naphth-2-yl-phthalid

22g (66mMol) des Zwischenproduktes 6a wurden in einem Gemisch aus 250ml Ethanol und 100ml 1M Salzsäure 2h unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Ethanol im Vakuum entfernt und der
15 entstandene Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: 16.4g (95%).

c) 2-Naphth-2-yl-benzoesäure

16g (61.5mMol) des Zwischenproduktes 6b wurden in einem
20 Gemisch aus 100ml Tetrahydrofuran und 250ml Ethanol gelöst und, nachdem man 5g Palladium/Bariumsulfat zugegeben hatte, hydriert. Danach wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Toluol umkristallisiert, wobei 13.6g (85%) Produkt anfielen.

25

d) 2(Naphth-2-yl)methyl-N(-3(S)-1-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-benzamid

1.05g (4mMol) des Zwischenproduktes 6c wurden analog Beispiel
30 2c mit dem Zwischenprodukt 2b umgesetzt, wobei 1.7g (97%) des Produktes anfielen.

e) (S)-2(Naphth-2-yl)methyl-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-benzamid

35

0.88g (2mMol) der Zwischenverbindung 6d wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.52g (60%).

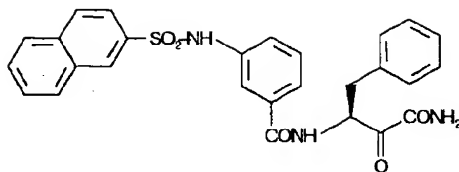
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.8(1H), 3.2(1H), 4.1(2H), 5.3(1H), 7.1-8.0(17H), 8.1(1H) und 8.9(1H) ppm.

40

Beispiel 7

(S)-3(2-Naphthyl)sulfonamido-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-benzamid

45



5

a) 3-(2-Naphthylsulfonamido)-benzoesäureethylester

10 Zu 25g (0.15 Mol) 3-Aminobenzoesäureethylester und 63ml (0.45Mol) Triethylamin in 400ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 34.3g (0.15 Mol) 2-Naphthalinsulfonsäurechlorid, gelöst in 250ml Tetrahydrofuran, zugetropft. Danach erwärmt man alles 1h unter Rückfluß. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigester-Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt. Ausbeute: 55g (100%).

15

b) 3-(2-Naphthylsulfonamido)-benzoesäure

20

25

55g (0.15Mol) der Zwischenverbindung 7a wurden in 400ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 400ml 4M Natronlauge versetzt. Alles wurde 1.5h bei 60°C gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die verbleibende wäßrige Phase wurde in verdünnter Salzsäure eingerührt. Der anfallende Niederschlag wurde in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde noch mit Methylenchlorid behandelt. Danach erhielt man 37.3g (75%) Produkt.

30

c) 3-(2-Naphthyl)sulfonamido-N(-3(S)-1-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-benzamid

35

0.55g (1.68mMol) der Zwischenverbindung 7b wurden analog Beispiel 2c mit der Verbindung 2b umgesetzt. Ausbeute: 0.72g (86%).

d) (S)-3-(2-Naphthyl)sulfonamido-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-benzamid

40

0.7g (1.4mMol) der Zwischenverbindung 7c wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.68g (98%).

45

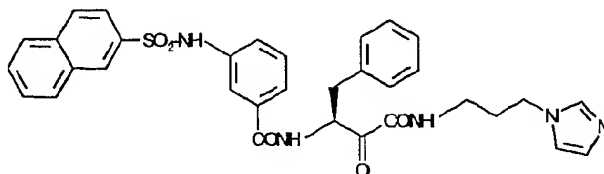
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.9(1H), 3.1(1H), 5.2(1H), 7.0-8.1(17H), 8.2(1H), 8.8(1H) und 10.5(1H) ppm.

Beispiel 8

(S)-3(2-Naphthyl)sulfonamido-N(1-N(3-(imidazol-1-yl)-propan-1-yl)carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

5

10



a) 3(S)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureethylester

15

28g (0.12Mol) 3(S)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäure (S.L. Harbeson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29) wurden 3h in 500ml 1M ethanolischer Chlorwasserstoff-Lösung unter Rückfluß gekocht. Danach wurde alles im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die Essigester-Phase wurde mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisiert, wobei ein Öl ausfiel. Dieses Öl wurde in Essigester aufgenommen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 18g.

20

25 b) 3(Naphth-2-yl)sulfonamido-N(2(S)-1-ethoxy-carbonyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

30

16.5g (50.4mMol) der Zwischenverbindung 7b und 11.2g (50.4mMol) der Verbindung 8a wurden analog Beispiel 2c umgesetzt. Ausbeute: 7.8g (30%).

c) 3(2-Naphthyl)sulfonamido-N(2(S)-1-carboxy-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

35

7.8g (14.6mMol) der Zwischenverbindung 8b wurden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1.1 g (44mMol) Lithiumhydroxid, gelöst in 20ml Wasser, versetzt. Alles wurde 1h bei Raumtemperatur gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde danach im Vakuum entfernt und die wäßrige Phase mit 1M Salzsäure schwach sauer gestellt. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt. Ausbeute: 7.2g (98%).

40

d) 3(Naphth-2-yl)sulfonamido-N(2(S)-1-N(3-(imidazol-1-yl)-propan-1-yl)carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

45

25

1g (2mMol) der Zwischenverbindung 8c wurden analog Beispiel 2c mit 3-Aminopropan-1-yl-1-imidazol umgesetzt. Ausbeute: 0.63g (53%).

- 5 e) (S)-3(2-Naphthyl)sulfonamido-N(1-N(3-(imidazol-1-yl-propan-1-yl)carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

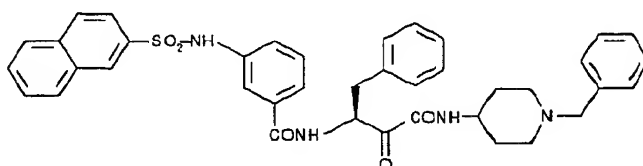
0.6g (0.98mMol) der Zwischenverbindung 8d wurden analog Beispiel 1f oxidiert, wobei 0.55g (92%) Produkt anfielen.

10

Beispiel 9

(S)-N(1-N(N-Benzyl-piperidin-4-yl)-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-3(naphth-2-yl)sulfonamido)-benzamid

15



20

- a) N(2(S)-1-N(N-Benzyl-piperidin-4-yl)-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-3(naphth-2-yl)sulfonamido)-benzamid

25

1g (2mMol) der Zwischenverbindung 8c und 4-Amino-N-benzylpiperidin wurden analog Beispiel 2c umgesetzt, wobei 0.67g (50%) Produkt anfielen.

- 30 b) (S)-N(1-N(N-Benzyl-piperidin-4-yl)carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-3(naphth-2-yl)sulfonamido)-benzamid

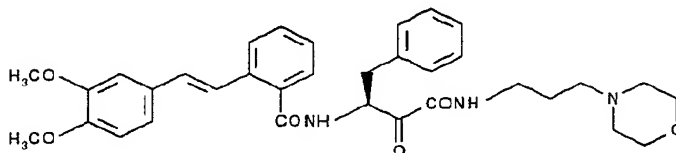
0.65g (1mMol) der Zwischenverbindung 9a wurden analog Beispiel 1f oxidiert, wobei 0.59g (91%) Produkt anfielen.

35

Beispiel 10

(S)-2(E-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethen-1-yl)-N(1-N(3-morpholino-1-yl-propan-1-yl)carbamoyl)-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

40



45

26

- a) 2(E-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethen-1-yl)-N(2(S)-1-N(3-morpholino-1-yl-propan-1-yl)carbamoyl)-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

5 1.7g (6mMol) der Zwischenverbindung 3b wurden analog Beispiel 2c mit der Verbindung 2b umgesetzt. Ausbeute: 1.2 g (34%).

- b) (S)-2(E-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethen-1-yl)-N(1-N(3-morpholino-1-yl-propan-1-yl)carbamoyl)-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

10

0.6g (1mMol) der Zwischenverbindung wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.12g (20%).

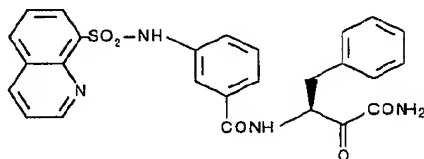
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.8(2H), 2.4-2.7(6H), 3.1(1H), 3.5(2H), 3.6-3.8(5H), 3.9(6H), 5.7(1H), 6.3(1H), 6.8-7.9(14H) und 8.5(1H) ppm.

Beispiel 11

20

(S)-3(Naphth-2-yl)sulfonamido)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

25



30

- a) 8-Chinolyl-N(3-ethoxycarbonyl)-sulfonsäureamid

5g (30.3mMol) 3-Aminobenzoesäureethylester wurden analog Beispiel 7a mit 8-Chinolinsulfonsäurechlorid bei 0°C umgesetzt, wobei 5.9g (76%) Produkt anfielen.

35

- b) N(3-Carboxy)-8-chinolyl-sulfonsäureamid

5.9g der Zwischenverbindung 11a wurden analog Beispiel 1b verseift. Ausbeute: 5.1g (95%).

40

- c) 3(Naphth-2-yl)sulfonamido)-N(-3(S)-1-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

45

1g (3mMol) der Zwischenverbindung 2b wurden mit 0.95g (3mMol) der Verbindung 11b analog Beispiel 2c umgesetzt, wobei 1.3g (87%) Produkt anfielen.

- 5 d) (S)-3(2-Naphthyl)sulfonamido)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-benzamid

1.2g (2.4mMol) der Zwischenverbindung 11c wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.8g (70%).

10

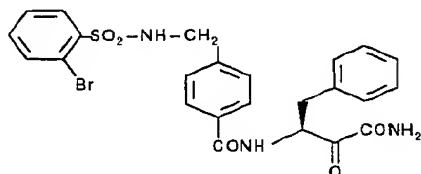
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.9(1H), 3.1(1H), 5.2(1H), 7.0-8.8(17), 8.1(1H) und 10.2(1H) ppm.

Beispiel 12

15

(S)-4(2-Bromphenylsulfonamido)methyl-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-benzamid

20



- 25 a) O-(tert.-Butyl)-N-(4-ethoxycarbonyl-benzyl)-carbamat

7g (34.7mMol) 4-Aminomethylbenzoesäureethylester und 9.6ml (39.4mMol) Triethylamin wurden 150ml Tetrahydrofuran/Dimethylformamid (2:1) gelöst und bei 0°C mit einer Lösung aus 8g (36.5mMol) BOC-anhydrid in 100ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt. Alles wurde 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei 8.5g (93%) des Produktes anfielen.

35

- b) O-(tert.-Butyl)-N-(4-carboxybenzyl)-carbamat

8.3g (31.3mMol) der Zwischenverbindung 12a wurden analog Beispiel 8c hydrolysiert, wobei 7.3g (93%) des Produktes anfielen.

40

- c) 4-(tert.-Butyloxyamido)methyl-N-(3(S)-1-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-benzamid

45

7g (27.9mMol) der Zwischenverbindung 12b wurden analog Beispiel 2c mit der Verbindung 2b umgesetzt. Ausbeute: 9.2g (77%).

- 5 d) 4-Aminomethyl-N(2(S)-1-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

9.0g (21mMol) der Zwischenverbindung 12c wurden analog Beispiel 1d mit Trifluoressigsäure gespalten. Ausbeute: 10.8g (100%).

- e) 4-(Bromphenylsulfonamido)methyl-N(2(S)-1-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

15 1.5g (3.4mMol) der Zwischenverbindung 12d wurden analog Beispiel 7a mit 2-Brombenzolsulfonsäurechlorid bei 0°C umgesetzt, wobei 1.2g (69%) Produkt anfielen.

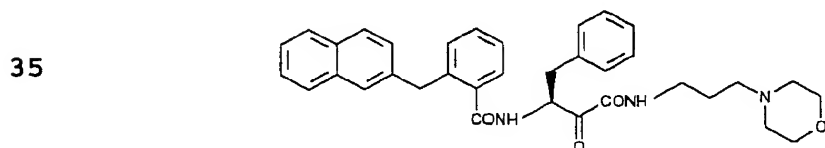
- 20 f) (S)-4(2-Bromphenylsulfonamido)methyl-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

1.05g (1.9mMol) der Zwischenverbindung 12e wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.78g (75%).

- 25 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.9 (1H), 3.2 (1H), 4.2 (2H), 5.3 (1H), 7.0-8.0 (15H), 8.4 (1H) und 8.8 (1H) ppm.

Beispiel 13

- 30 (S)-N(1-N(3-Morpholin-1-yl-3-propan-1-yl)-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(naphth-2-ylmethyl)-benzamid



- 40 a) O-(tert.-Butyl)-N(2(S)-1(N-3-morpholin-1-yl-propan-1-yl)carbamoyl-2-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)carbamate

19.2g (65mMol) O(tert.-Butyl)-2-(S)-N(1-carboxy-2-hydroxy-3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)-carbamate (S.L. Harbeson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29) wurden analog Beispiel 2c

mit 1 (Amino-propan-1-yl)morpholin umgesetzt, wobei 23.5g (85%) Produkt anfielen.

- b) 3 (S)-3-Amino-2-hydroxy-N(3-morpholin-1-yl-propan-1-yl)-4-phenyl-buttersäureamid

23.3g (55.3mMol) der Zwischenverbindung 13a wurden analog Beispiel 1d mit Trifluoressigsäure gespalten, wobei 28g eines Rohproduktes anfielen, das ungereinigt weiter umgesetzt wurde.

- c) N(2(S)-1-N(3-Morpholin-1-yl-propan-1-yl)carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-2(naphth-2-ylmethyl)-benzamid

1.57g (6mMol) der Zwischenverbindung 6c wurden analog Beispiel 2c mit der Verbindung 13b umgesetzt. Ausbeute: 1.1g (32%).

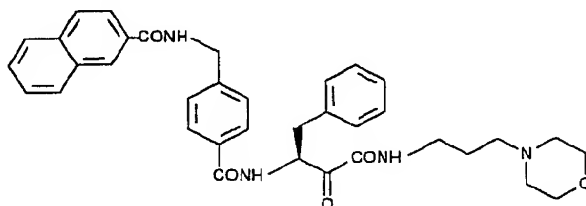
- d) (S)-N(1-N(3-Morpholin-1-yl-3-propan-1-yl)-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(naphth-2-ylmethyl)-benzamid

0.57g (1mMol) der Zwischenverbindung 13c wurden analog Beispiel 2c oxidiert. Ausbeute: 0.14g (25%).

- 1H-NMR (D_6 -DMSO): δ = 1.6(2H), 2.2(6H), 2.9(1H), 3.2(3H), 3.5(4H), 4.1(2H), 5.3(1H), 7.0-7.9(16H) und 8.9(1H) ppm.

Beispiel 14

- (S)-N(1-N(3-Morpholin-1-yl-3-propan-1-yl)carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(naphth-2-ylamido)methyl-benzamid



- a) N(2(S)-1-N(3-Morpholin-1-yl-3-propan-1-yl)carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(naphth-2-ylamidomethyl)-benzamid

3.1g (10mMol) der Zwischenverbindung 4a wurden analog Beispiel 2c mit der Verbindung 13b umgesetzt, wobei man 1.9g Produkt erhielt.

30

- b) (S)-(1-N(3-Morpholin-1-yl-3-propan-1-yl)carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(naphth-2-ylamido)methyl-benzamid

1.2g (2mMol) der Zwischenverbindung 14a wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.83g (73%).

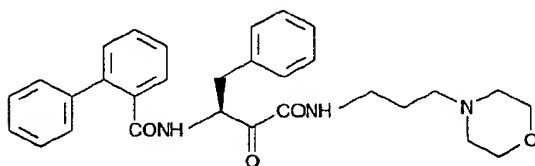
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.6 (2H), 2.2 (6H), 3.0 (1H), 3-3.2 (3H), 3.5 (4H), 4.6 (2H), 5.2 (1H), 6.9-8.0 (16H), 8.4 (1H), 8.8 (1H) und 9.0 (1H) ppm.

10

Beispiel 15

(S)-N(1-N(3-Morpholin-1-yl-propan-1-yl)-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-phenyl-benzamid

15



20

- a) N(2(S)-1-N(3-Morpholin-1-yl-(propan-1-yl)carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-2-phenyl-benzamid

25

2g (10mMol) Biphenyl-2-carbonsäure wurden analog Beispiel 2c mit der Zwischenverbindung 13b umgesetzt, wobei man 1.8g Produkt erhielt.

- 30 b) (S)-N(1-N(3-Morpholin-1-yl-propan-1-yl)carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-phenyl-benzamid

1.0g (2mMol) der Zwischenverbindung 15a wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.45g (45%).

35

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.7 (2H), 2.2 (6H), 2.8 (1H), 3.2 (3H), 3.6 (4H), 5.2 (1H), 7.0-7.8 (14H) und 8.9 (2H) ppm.

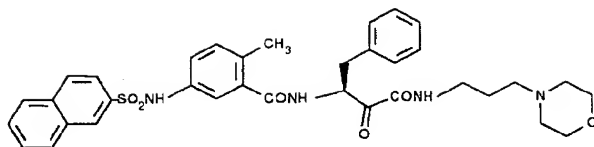
Beispiel 16

40

(S)-2-Methyl-N(1-N(3-morpholin-1-yl-propan-1-yl)carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-5-(naphth-2-yl-sulfonamido)-benzamid

45

5



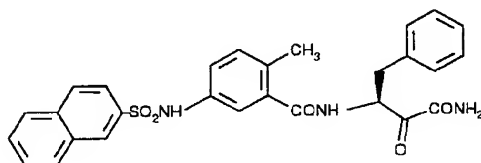
- a) 5-Amino-2-methylbenzoesäureethylester
- 10 26.5g (127mMol) 2-Methyl-5-nitrobenzoesäureethylester wurden in Ethanol nach Zugabe von 1g Palladium/Kohle (10%ig) hydriert. Nach dem Filtrieren wurde das Filtrat im Vakuum eingengt. Ausbeute 0.1g (89%).
- 15 b) 2-Methyl-5 (naphth-2-ylsulfonamido)-benzoesäureethylester
- 12.6g (70.4mMol) der Zwischenverbindung 16a wurden analog Beispiel 7a mit Naphthalin-2-sulfonsäurechlorid bei 0°C umgesetzt, wobei 20.1g Produkt anfielen.
- 20 c) 2-Methyl-5 (naphth-2-ylsulfonamido)-benzoesäure
- 20g (54mMol) der Zwischenverbindung 16b wurden analog Beispiel 8c hydrolysiert, wobei man 15.8g Produkt erhielt.
- 25 d) 2-Methyl-N(2(S)-1-N(3-morpholin-1-yl-propan-1-yl)-carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-5 (naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid
- 30 3.4g (10mMol) der Zwischenverbindung 16c wurden analog Beispiel 2c mit der Verbindung 13b umgesetzt. Ausbeute: 3.8g.
- e) (S)-2-Methyl-N(1-N(3-morpholin-1-yl-propan-1-yl)carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-5- (naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid
- 35 0.92g (1.5mMol) der Zwischenverbindung wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.3g (32%).
- 40 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.6 (2H), 2.0 (3H), 2.3 (3H), 2.8 (1H), 3.2 (2H), 3.2-3.5 (3H), 3.6 (4H), 5.2 (1H), 6.9-8.1 (14H), 8.3 (1H), 8.7 (1H), 8.9 (1H) und 10.4 (1H) ppm.
- 45

Beispiel 17

(S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-methyl-5-(naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid

5

10



a) N(2(S)-1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-2-methyl-5(naphth-2-ylsulfon-amido)-benzamid

15

2.7g (8mMol) der Zwischenverbindung 16c wurden analog Beispiel 2c mit der Verbindung 2b umgesetzt. Ausbeute: 1.5g (46%).

20 b) (S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-methyl-5(naphth-2-ylsulfonamido)-benzamid

25

1.0g (2mMol) der Zwischenverbindung 17a wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.65g (65%).

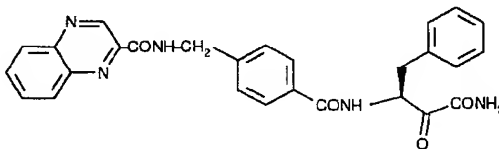
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.0(3H), 2.8(1H), 3.2(1H), 5.2(1H), 6.8-8.0(15H), 8.2(2H), 8.6(1H) und 10.2(1H) ppm.

Beispiel 18

30

(S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4(chinoxalin-2-yl-amido)methyl-benzamid

35



40

a) N(2(S)-1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-4(chinoxalin-2-yl-amido)methyl -benzamid

45

1.2g (2.7mMol) der Zwischenverbindung 12d wurden analog Beispiel 7a mit Chinoxalin-2-carbonsäurechlorid umgesetzt, wobei 0.8g (62%) Produkt anfielen.

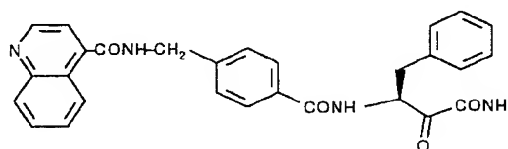
- b) (S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(chin-
oxalin-2-yl-amido)methyl -benzamid

0.78g (1.6mMol) der Zwischenverbindung 18a wurden analog Bei-
spiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.42g (55%).
MS : m/e = 481 (M⁺).

Beispiel 19

- 10 (S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(chinolin-4-yl-
amido)methyl -benzamid

15



- 20 a) N(2(S)-1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)
4-(chinolin-4-yl-amido)methyl -benzamid

0.8g (1.8mMol) der Zwischenverbindung 12d wurden analog Bei-
spiel 2c mit Chinolin-4-carbonsäure umgesetzt, wobei 0.4g
(46%) Produkt anfielen.

- b) (S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(chinolin-
4-yl-amido)methyl-benzamid

30 0.39g (0.8mMol) der Zwischenverbindung 19a wurden analog Bei-
spiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.27g (70%).

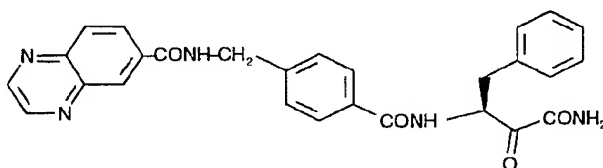
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.9(1H), 3.1(1H), 4.4(2H), 5.2(1H),
7.0-8.0(15H), 8.8(1H), 8.9(1H) und 9.3(2H) ppm.

35

Beispiel 20

- (S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(chinoxalin-6-yl-
amido)methyl-benzamid

40



45

- a) N(2(S)-1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(chin-oxalin-6-yl-amido)methyl-benzamid

0.8g (1.8mMol) der Zwischenverbindung 12d wurden analog Beispiel 2c mit Chinoxalin-6-carbonsäure umgesetzt, wobei 0.36g (42%) Produkt anfielen.

- b) (S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(chin-oxalin-6-yl-amido)methyl-benzamid

10

0.35g (0.72mMol) der Zwischenverbindung 20a wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.23g (66%).

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.8(1H), 3.2(1H), 4.6(2H), 5.2(1H), 7.0-8.2(10H), 8.7(1H), 8.8(1H), 9.0(2H) und 9.4(2H) ppm.

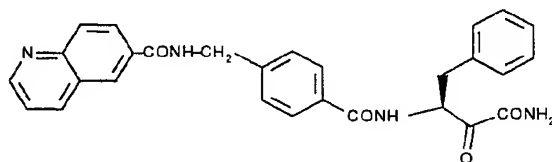
15

Beispiel 21

(S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(chinolin-6-yl-amido)methyl-benzamid

20

25



- a) N(2(S)-1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(chinolin-6-yl-amido)methyl-benzamid

30

0.8g (1.8mMol) der Zwischenverbindung 12d wurden analog Beispiel 2c mit Chinolin-6-carbonsäure umgesetzt, wobei 0.41g (47%) Produkt anfielen.

35

- b) (S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(chinolin-6-yl-amido)methyl-benzamid

0.4g (0.83mMol) der Zwischenverbindung 21a wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute 0.34g (85%).

40

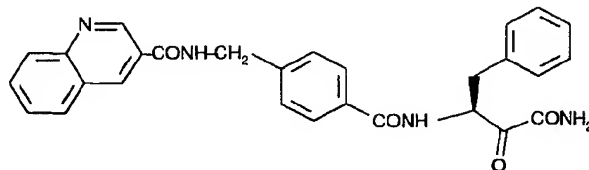
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.9(1H), 3.1(1H), 4.4(2H), 5.2(1H) und 7.0-9.2(19H) ppm.

45

Beispiel 22

(S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(chinolin-3-yl-amido)methyl-benzamid

5



10

a) N(2(S)-1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(chin-oxalin-3-yl-amido)methyl-benzamid

15 1.0g (2.3mMol) der Zwischenverbindung 12d wurden analog Beispiel 2c mit Chinoxalin-3-carbonsäure umgesetzt, wobei 0.89g (80%) Produkt anfielen.

b) (S)-N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(chin-oxalin-6-yl-amido)methyl-benzamid

20

0.84g (1.7mMol) der Zwischenverbindung 22a wurden analog Beispiel 1f oxidiert. Ausbeute: 0.75g (90%).

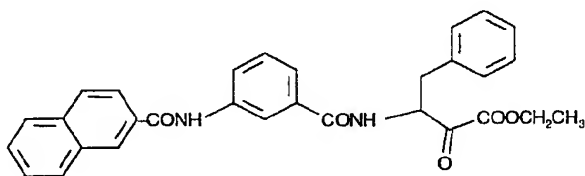
MS: m/e = 480 (M⁺).

25

Beispiel 23

N(1-Ethoxycarbonyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(naphth-2-yl-amido)-benzamid

30



35

a) 3-(Naphth-2-ylamido)benzoesäure

40 14.8 g (0.11Mol) 3-Aminobenzoessäure wurden in 300ml Pyridin gelöst und portionsweise mit 20.6g (0.11Mol) 2-Naphthoylchlorid versetzt. Alles wurde 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 30.3g (97%).

45

- b) N(1-Ethoxycarbonyl-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(naphth-2-yl-amido)-benzamid

18.0g (61.8mMol) der Zwischenverbindung 23a und 14.2g (61.8mMol) D,L-Alaninethylester wurden analog Beispiel 2c umgesetzt, wobei man 19.8g (71%) Produkt erhielt.

- c) N(1-Carboxy-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(naphth-2-yl-amido)-benzamid

19.5g (41.8mMol) der Zwischenverbindung 23b wurden analog Beispiel 8c hydrolysiert. Ausbeute: 15.2g (83%).

- d) N(1-Ethoxycarbonyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-4-(naphth-2-yl-amido)-benzamid

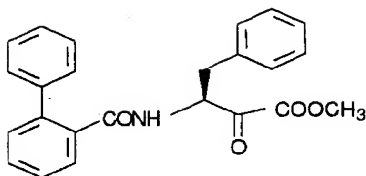
Zu einer Lösung aus 14.0g (32mMol) der Zwischenverbindung 23c, 0.4g (3.2mMol) N,N-4-Dimethylaminopyridin und 10.3ml (127.7mMol) Pyridin in 100ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 7.1ml (63.9mMol) Oxalsäuremonoethylesterchlorid getropft, so daß die Temperatur auf ca. 40°C stieg. Anschließend wurde alles 3h unter Rückfluß gekocht. Man rührte noch 16h bei Raumtemperatur. Dann gab man vorsichtig 100ml Wasser zu und rührte erneut 30 min. Der Reaktionsansatz wurde mit viel Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei 17g eines Öles anfielen. Dieses Öl wurde in 100ml absolutem Ethanol gelöst und man fügte 0.24g Kalium-tert.-butanolat zu. Erneut wurde 16h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand chromatographisch (Fließmittel: Methylenchlorid/Essigester = 10/1) gereinigt. Ausbeute: 7.5g (54%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.3(3H), 3.2(1H), 3.3(1H), 4.2(2H), 5.6(1H) und 6.9-8.4(18H) ppm.

Beispiel 24

(S)-N(1-Ethoxycarbonyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-phenyl-benzamid

37



5

- a) N-(3(S)-1-Ethoxycarbonyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-2-phenyl-benzamid

10

Biphenyl-2-carbonsäure wurde analog Beispiel 2c mit 3(S)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäuremethylester umgesetzt.

- b) (S)-N(1-Ethoxycarbonyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2-phenyl-benzamid

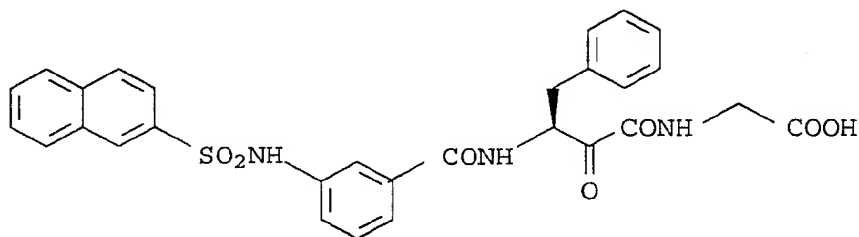
Die Zwischenverbindung 24a wurde analog Beispiel 1f oxidiert.
MS: m/e = 387 (M⁺).

20

Beispiel 25

(S)-N(N-Carboxymethyl-1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-3-(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

25



30

- a) O-tert.-Butyl-N(3(S)-1-ethoxycarbonyl-2-hydroxy-4-phenylpropan-2-yl)-urethan

2.3 g (7.7 mmol) O-tert.-Butyl-N-(3(S)-1-carboxy-2-hydroxy-4-phenylpropan-2-yl)-urethan und 1.1 g (7.7 mmol) Glycinethylesterhydrochlorid wurden analog Beispiel 2c umgesetzt, wobei 1.7 g (57 %) des Produktes erhalten wurden.

40

- b) 3(S)-3-Amino-N-(ethoxycarbonylmethyl)-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamid x Trifluoressigsäure

45

1.4 g (3.7 mMol) der Zwischenverbindung 25a wurden in 25 ml Methylenchlorid gelöst und, nachdem man 10 ml Trifluoressigsäure zugegeben hatte, 2h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt, wobei 1.5 g (100 %) des Produktes anfielen.

c) (S)-N(1-(N-Ethoxycarbonylmethyl-carbamoyl)-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-3-(2-naphthyl-sulfonamido)-benzamid

Die Zwischenverbindung 7b wurde analog Beispiel 2c mit dem Produkt 25b umgesetzt. Ausbeute: 1.3 g

d) (S)-N(1-(N-Carboxymethyl-carbamoyl)-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-3-(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

1.2 g (2mMol) der Zwischenverbindung 25c wurde analog Beispiel 8c mit Lithiumhydroxid hydrolysiert. Ausbeute: 0.77 g (67 %).

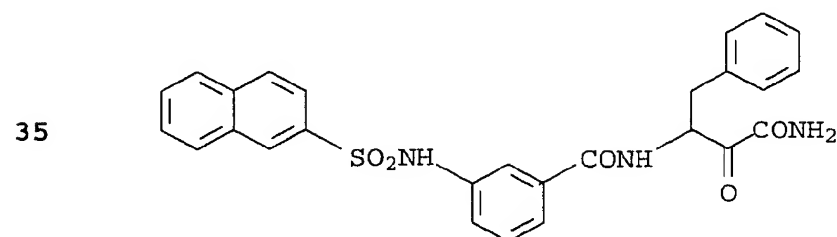
e) (S)-N(1-(N-Carboxymethyl-carbamoyl)-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-3-(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

0.7 g (1.2 mMol) der Zwischenverbindung 25d wurde analog Beispiel 1f oxidiert, wobei 0.16 g (23 %) des Produktes erhalten wurden.

MS: m/e = 559 (M⁺).

Beispiel 26

N-(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-3-(2-naphthylsulfonamido)-benzamid



a) Die Zwischenverbindung 7b wurde analog Beispiel 2c mit 3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureethylester umgesetzt.

b) N(N-Carboxymethyl-1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-3-(2-naphthylsulfonamido)-benzamid

Die Zwischenverbindung 26a wurde analog Beispiel 1f oxidiert, wobei das Produkt erhalten wurde.

5 ^1H -NMR (D_6 -DMSO): $\delta = 2.5(2\text{H}), 5.2(1\text{H}), 7.1-8.1(17\text{H}), 8.4(2\text{H}), 8.8(1\text{H})$ und $10.5(1\text{H})$ ppm.

Analog lassen sich herstellen:

10

15

20

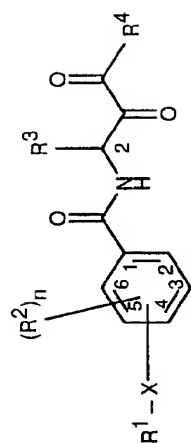
25

30

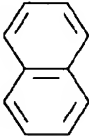
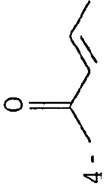
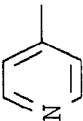

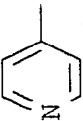

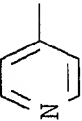

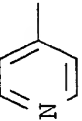

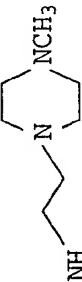
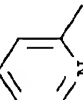

35

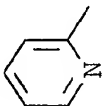


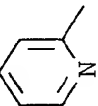

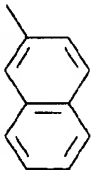
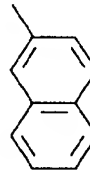

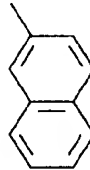
40

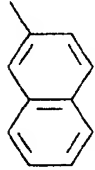
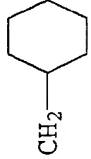
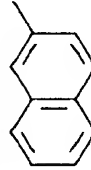
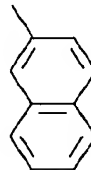

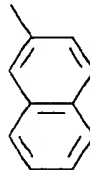

45



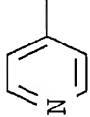



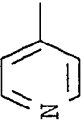


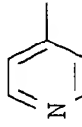

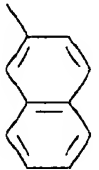
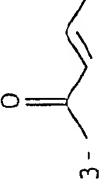
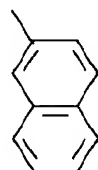
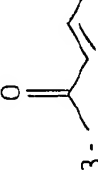

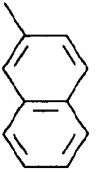
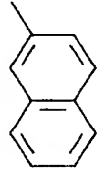
Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
27	(S)			H	CH ₂ -Ph	NH ₂
28	(S)			H	CH ₂ -Ph	NH ₂
29	(S)			H	CH ₂ -Ph	
30	(S)			H	CH ₂ -Ph	

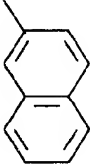
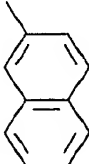

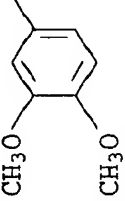
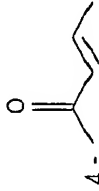
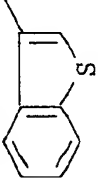
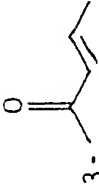
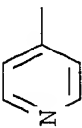
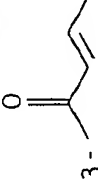
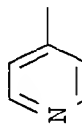
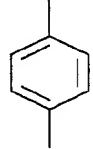
Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
31	(R, S)			H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	NH ₂
32	(S)			H	CH ₂ -Ph	NH ₂
33	(S)			H	CH ₂ -Ph	NHCH ₂ CH ₃
34	(R, S)			H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NH ₂
35	(S)			H	CH ₂ Ph	
36	(S)			H	CH ₂ -Ph	NH ₂

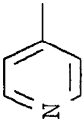
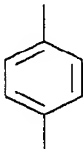

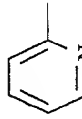
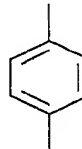
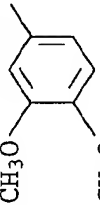
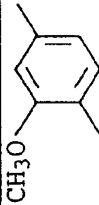

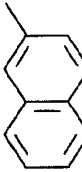

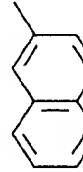
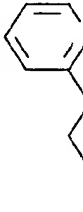
Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
37	(S)			H	CH ₂ - Ph	
38	(S)			H	CH ₂ - Ph	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃
39	(R, S)		4 - SO ₂ NHCH ₂	H	CH ₂ - Ph	NH ₂
40	(R, S)		4 - SO ₂ NHCH ₂	H	CH ₂ - Ph	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃
41	(S)		4 - CONH -	H	CH ₂ - Ph	NH ₂
42	(S)		3 - SO ₂ NH	6 - CH ₃	CH ₂ - Ph	NH ₂

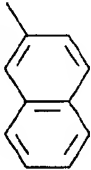
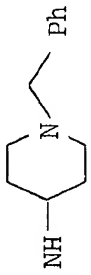
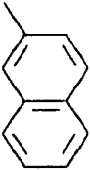
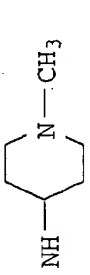
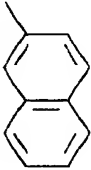

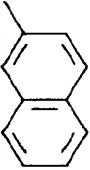

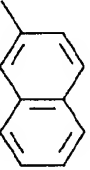

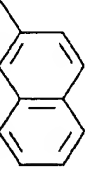

Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
43	(S)		3-SO ₂ NH	6-CH ₃		NH ₂
44	(R, S)		3-SO ₂ NH	6-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NH ₂
45	(S)		3-SO ₂ NH	6-CH ₃	CH ₂ -Ph	
46	(S)		3-SO ₂ NH	6-CH ₃	CH ₂ -Ph	
47	(S)	Ph-	3-SO ₂ NH	H	CH ₂ -Ph	NH ₂
48	(R, S)	Ph	3-SO ₂ NH	6-CH ₃	CH ₂ -Ph	NH ₂

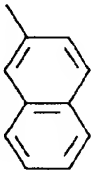

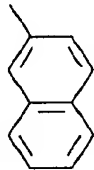


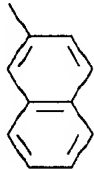
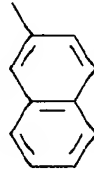

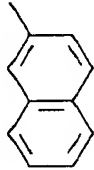

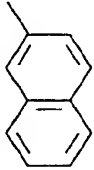

Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
49	(S)	Ph	3-SO ₂ NH	H	CH ₂ -Ph	
50	(S)	Ph	3-SO ₂ NH	H	CH ₂ -Ph	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃
51	(S)	Ph	3-SO ₂ NH	H	CH ₂ -Ph	
52	(R, S)	Ph	3-SO ₂ NH	6-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NH ₂
53	(S)	Ph	3-SO ₂ NH	6-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NH ₂
54	(R, S)		2- 	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NH ₂

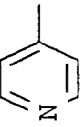

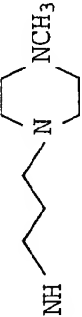
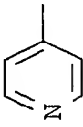

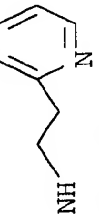
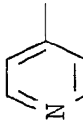

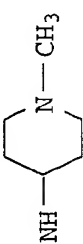
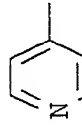

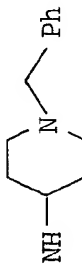
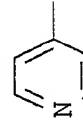

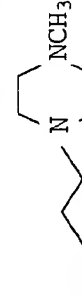
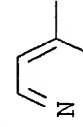


Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
55	(R, S)		2 - 	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
56	(R, S)		2 - 	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NHCH ₂ CH ₃
57	(S)		3 - 	H	CH ₂ - Ph	NH ₂
58	(S)		3 - 	H	CH ₂ - Ph	
59	(S)		2 - CH ₂ - O -	H	CH ₂ - Ph	NH ₂
60	(S)		2 - CH ₂	H	CH ₂ - Ph	NH ₂

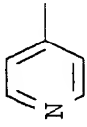


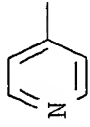


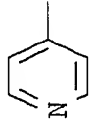
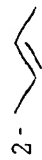
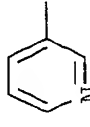


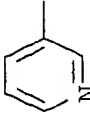

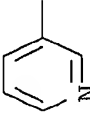
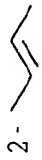

Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
61	(R, S)		2-CH ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NH ₂
62	(R, S)		2-CH ₂	H	CH ₂ Ph	
63	(R, S)			H	CH ₂ Ph	NH ₂
64	(R, S)			H	CH ₂ Ph	NH ₂
65	(R, S)			H	CH ₂ Ph	NH ₂
66	(R, S)			H	CH ₂ Ph	NH ₂

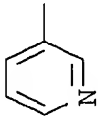

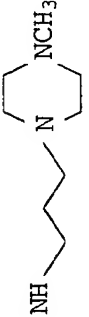
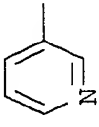


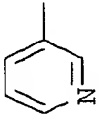


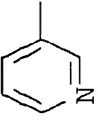


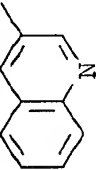

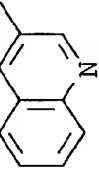


Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
67	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
68	(R, S)			H	CH ₂ Ph	NH ₂
69	(R, S)		2 - ≡ -	H	CH ₂ Ph	NH ₂
70	(R, S)		2 - ≡ -	H	CH ₂ Ph	
71	(R, S)		3 - SO ₂ NH	H	CH ₂ Ph	
72	(R, S)		3 - SO ₂ NH	H	CH ₂ Ph	

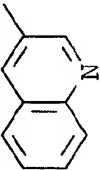


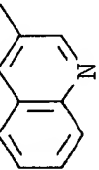


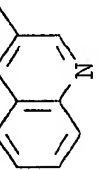


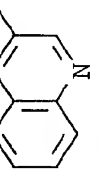

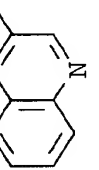


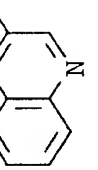


Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
73	(R, S)		3-SO ₂ NH	H	CH ₂ Ph	
74	(R, S)		3-SO ₂ NH	H	CH ₂ Ph	
75	(R, S)		2- 	5-NO ₂	CH ₂ Ph	NH ₂
76	(R, S)		2- 	5-NO ₂	CH ₂ Ph	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃
77	(R, S)		2- 	5-NHCOCH ₃	CH ₂ Ph	NH ₂
78	(R, S)		2- 	5-NHCOPh	CH ₂ Ph	NH ₂

Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
79	(R, S)		5-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	NH ₂
80	(R, S)		5-SO ₂ NH-		CH ₂ Ph	
81	(R, S)		4-SCH ₂ -	H	CH ₂ Ph	NH ₂
82	(R, S)		4-SCH ₂ -	H	CH ₂ Ph	
83	(R, S)		4-SCH ₂ -	H	CH ₂ Ph	
84	(R, S)		4-SO ₂ -	H	CH ₂ Ph	

Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
85	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
86	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
87	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
88	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
89	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
90	(R, S)			H	CH ₂ Ph	

Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
91	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
92	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
93	(R, S)			H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	NH ₂
94	(R, S)			H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
95	(R, S)			H	CH ₂ Ph	NH ₂
96	(R, S)			H	CH ₂ Ph	

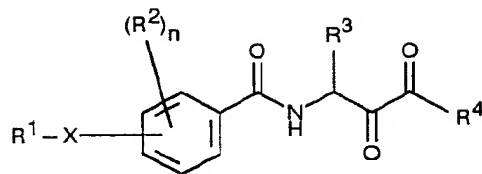
Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
97	(R, S)		2- 	H	CH ₂ Ph	
98	(R, S)		2- 	H	CH ₂ Ph	
99	(R, S)		2- 	H	CH ₂ Ph	
100	(R, S)		2- 	H	CH ₂ Ph	
101	(R, S)		2- 	H	CH ₂ Ph	NH ₂
102	(R, S)		2- 	H	CH ₂ Ph	

Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
103	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
104	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
105	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
106	(R, S)			H	CH ₂ Ph	NH ₂
107	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
108	(R, S)			H	CH ₂ Ph	

Beispiel	Stereochemie am C-2	R ¹	X	R ²	R ³	R ⁴
109	(R, S)			H	CH ₂ Ph	NH ₂
110	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
111	(R, S)			H	CH ₂ Ph	
112	(R, S)			H	CH ₂ Ph	

Patentansprüche

1. Ketobenzamide der Formel I



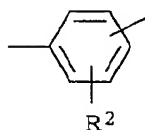
und deren tautomere und isomere Formen sowie gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

R¹ Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazyl, Pyridazyl, Chinazolyl, Chinoxalyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzofuryl, Benzimidazolyl, Furanyl, Indolyl, Isochinolin, Tetrahydroisochinolin oder Tetrahydrochinolin, wobei die aromatischen und heteroaromatischen Ringe noch durch ein, zwei oder drei Reste R⁵ substituiert sein können,

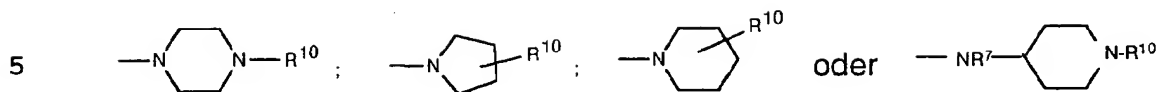
R² Chlor, Brom, Fluor, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkyl-Phenyl, C₂-C₆-Alkenyl-Phenyl, C₂-C₆-Alkynyl-Phenyl, Phenyl, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHCO-Naphthyl, H₂N-SO₂-C₁-4-Alkyl-, COOH, -COO-C₁-4-Alkyl, -CONH-C₁-4-Alkyl, C₁-4-Alkoxy, NO₂, oder NH₂,

R³ C₁-C₆-Alkyl, das noch einen Phenyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl, Indolyl-, Pyridyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit ein oder zwei Resten R⁵ substituiert sein kann,

X eine Bindung, -(CH₂)ₘ -, -(CH₂)ₘ -O-(CH₂)ₒ -, -(CH₂)ₙ-S-(CH₂)ₘ -, -(CH₂)ₙ-SO-(CH₂)ₘ -, -(CH₂)ₙ-SO₂-(CH₂)ₘ -, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-CH=CH-, CO-(CH₂)ₘ -, -(CH₂)ₘ -NHCO-(CH₂)ₒ -, -(CH₂)ₘ-CONH-(CH₂)ₒ -, -(CH₂)ₘ -NHSO₂-(CH₂)ₒ -, -NH-CO-CH=CH-, -CH=CH-CO-NH-, -(CH₂)ₘ-SO₂NH-(CH₂)ₒ- oder



R^4 OR^6 , NR^7R^8 ,

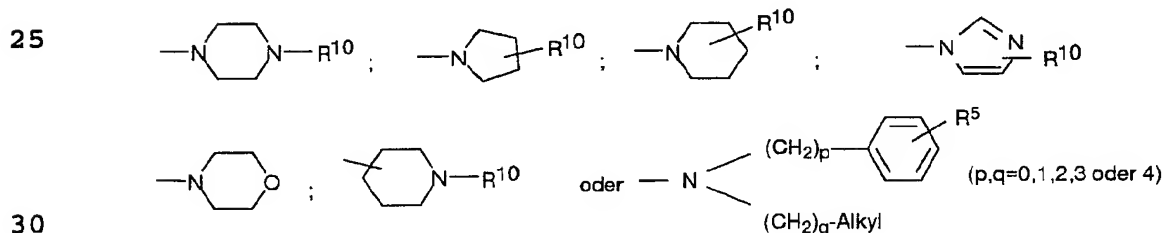


10 R^5 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, $-O$ - C_1 - C_4 -Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO - C_1 - C_4 -Alkyl, $-NHCO$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $-NHCO$ -Phenyl, $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $-NHSO_2$ -Phenyl, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl oder $-SO_2$ -Phenyl,

15 R^6 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl, das durch einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch durch einen oder zwei Reste R^9 substituiert sein kann,

R^7 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

20 R^8 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl, das noch durch einem Phenylring, der einen oder zwei Reste R^9 tragen kann, oder einen der Reste



substituiert sein kann,

35 R^9 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, $-O$ - C_1 - C_4 -Alkyl, OH Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COO - C_1 - C_4 -Alkyl, $-NHCO$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $-NHCO$ -Phenyl, $-NHSO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $-NHSO_2$ -Phenyl, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl oder $-SO_2$ -Phenyl,

40 R^{10} Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl, das durch einen Phenylring substituiert kann, der noch durch einen oder zwei Reste R^9 substituiert sein kann,

n die Zahl 0, 1 oder 2,

45 m die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 und

- o die Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4.
2. Ketobenzamide der Formel I gemäß Anspruch 1, worin
- 5 R^2 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Fluor oder Chlor,
- R^3 $-CH_2$ -Phenyl, $-CH_2$ -Cyclohexyl, n-Butanyl oder n-Pentanyl,
die jeweils durch einen Rest R^5 substituiert sein können,
- 10 R^4 $-NR^8$ bedeuten und
- R^1 , X und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.
3. Ketobenzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung
15 bei der Bekämpfung von Krankheiten.
4. Verwendung von Ketobenzamiden der Formel I gemäß Anspruch 1
zur Herstellung von Arzneimitteln, die als Inhibitoren von
Cysteinproteasen verwendet werden.
- 20 5. Verwendung von Ketobenzamiden der Formel I gemäß Anspruch 1
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krank-
heiten, bei denen erhöhte Calpain-Aktivitäten auftreten.
- 25 6. Verwendung von Ketobenzamiden der Formel I gemäß Anspruch 1
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neuro-
degenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
7. Verwendung von Ketobenzamiden der Formel I gemäß Anspruch 1
30 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krank-
heiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie,
Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
8. Verwendung von Ketobenzamiden der Formel I gemäß Anspruch 1
35 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hirn-
schlag und Schädel-Hirn-Trauma.
9. Verwendung von Ketobenzamiden der Formel I gemäß Anspruch 1
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Alzhei-
40 merscher Krankheit und der Huntington-Krankheit.
10. Verwendung von Ketobenzamiden der Formel I gemäß Anspruch 1
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von
Epilepsien.
- 45

11. Verwendung der Ketobenzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronarem Vasospasmus, cerebralem Vasospasmus, Katarakten der Augen und Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie.
12. Verwendung der Ketobenzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasen.
13. Verwendung der Ketobenzamide der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Interleukin-1-Spiegel auftreten.
14. Arzneimittelzubereitung enthaltend mindestens ein Ketobenzamid der Formel I gemäß Anspruch 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/EP 97/06655

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C233/87 C07C311/21 C07D295/12 C07D295/02 C07D215/36
C07D241/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 11850 A (CORTEX PHARMA INC ;GEORGIA TECH RES INST (US)) 23 July 1992 see the whole document ---	1
A	EP 0 520 336 A (FUJIREBIO KK) 30 December 1992 cited in the application see the whole document ---	1
A	ANGELASTRO ET AL.: "Alpha-Diketones and alpha-Keto Ester Derivatives" J. MED. CHEM., vol. 33, no. 1, 1990, pages 11-13, XP002058114 cited in the application see the whole document -----	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 1998

Date of mailing of the international search report

27. 03. 98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goetz, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/EP 97/06655

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9211850 A	23-07-92	AU 5590596 A	22-08-96
		AU 667463 B	28-03-96
		AU 9152791 A	17-08-92
		CA 2098609 A	29-06-92
		EP 0564552 A	13-10-93
		JP 6504061 T	12-05-94
		US 5444042 A	22-08-95

EP 0520336 A	30-12-92	JP 5163221 A	29-06-93
		CA 2071621 A,C	20-12-92
		JP 2697495 B	14-01-98
		JP 6287167 A	11-10-94
		KR 9511406 B	04-10-95
		JP 5345753 A	27-12-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06655

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07C233/87 C07C311/21 C07D295/12 C07D295/02 C07D215/36
C07D241/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92 11850 A (CORTEX PHARMA INC ;GEORGIA TECH RES INST (US)) 23.Juli 1992 siehe das ganze Dokument ---	1
A	EP 0 520 336 A (FUJIREBIO KK) 30.Dezember 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1
A	ANGELASTRO ET AL.: "Alpha-Diketones and alpha-Keto Ester Derivatives" J. MED. CHEM., Bd. 33, Nr. 1, 1990, Seiten 11-13, XP002058114 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. März 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27. 03. 98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Goetz, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 97/06655

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9211850 A	23-07-92	AU 5590596 A	22-08-96
		AU 667463 B	28-03-96
		AU 9152791 A	17-08-92
		CA 2098609 A	29-06-92
		EP 0564552 A	13-10-93
		JP 6504061 T	12-05-94
		US 5444042 A	22-08-95

EP 0520336 A	30-12-92	JP 5163221 A	29-06-93
		CA 2071621 A,C	20-12-92
		JP 2697495 B	14-01-98
		JP 6287167 A	11-10-94
		KR 9511406 B	04-10-95
		JP 5345753 A	27-12-93
